

УДК 541.64:539(199+963)

ТОПОЛОГИЧЕСКИЕ СОЛИТОНЫ В НЕОДНОРОДНОЙ МОЛЕКУЛЕ ДНК¹

© 2006 г. Н. А. Ковалева*, А. В. Савин*, Л. И. Маневич*, А. В. Кабанов**,
В. М. Комаров**, Л. В. Якушевич**

*Институт химической физики им. Н.Н. Семёнова Российской академии наук
119991 Москва, ул. Косыгина, 4

**Институт биофизики клетки Российской академии наук
142290 Пущино Московской обл., ул. Институтская, 3

Поступила в редакцию 13.04.2005 г.
Принята в печать 26.09.2005 г.

Изучена динамика топологических солитонов, описывающих раскрытие двойной спирали молекулы ДНК. Оценка реальных значений жесткостных характеристик полинуклеотидных цепей позволила уточнить модель ДНК и показать, что в двойной спирале ДНК могут появляться четыре типа топологических солитонов. Изучены взаимодействия между солитонами, их взаимодействие с неоднородностями цепи и устойчивость солитонов по отношению к тепловым колебаниям. Тепловые колебания способствуют распространению солитонов по неоднородной последовательности оснований.

ВВЕДЕНИЕ

Внутренняя подвижность молекулы ДНК играет важную роль в биологической активности молекулы [1–7]. Причиной возникновения внутренних движений в ДНК могут служить тепловой резервуар, в который обычно погружена молекула, а также столкновения с молекулами растворителя, взаимодействия с белками, внешние поля.

Последовательный подход к моделированию внутренних движений ДНК был развит в работах [8–11], в которых ДНК рассматривали как решетку. При таком подходе учитывали движения всех атомов (за исключением водорода) в ячейке решетки, однако исследование ограничивалось рамками гармонического приближения и не давало возможность моделировать внутренние движения большой амплитуды, такие как локальное расплетание двойной спиралы ДНК. Другой подход, основанный на методах молекулярной динамики, был предложен в работах [12, 13] и в настоящее время является одним из наиболее мощных методов исследования внутренней подвижности

молекулы ДНК [14]. Этот подход не ограничен гармонической аппроксимацией, следовательно, он может быть использован для изучения внутренних движений как малой, так и большой амплитуды. Подход имеет, однако, один существенный недостаток: он не позволяет рассматривать длинные фрагменты ДНК и, значит, не годится для изучения процессов распространения локальных структурных дефектов вдоль молекулы в силу ограниченных возможностей современных компьютеров. Такого недостатка лишен третий подход, основанный на использовании упрощенных моделей и, в частности, модели, учитывающей только вращательные движения азотистых оснований в плоскости, перпендикулярной оси спирали.

Соответствующий модельный гамильтониан был впервые предложен в работе [15]. Затем эта модель была значительно улучшена в работах [16–25]. Солитонные решения уравнений движения, имеющие вид кинков и антикинков, были использованы для интерпретации как экспериментальных данных, так и механизмов функционирования молекулы.

В большинстве перечисленных выше работ азотистые основания моделировали как идентичные структурные элементы, обладающие одинаковыми характеристиками (массой, моментом

¹ Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (коды проектов 04-02-17306 и 04-03-32119).

E-mail: natkov@polymer.chph.ras.ru (Ковалева Наталья Алексеевна).

инерции и т.д.). На самом деле это не так даже в случае однородной (синтетической) ДНК. Действительно, если одна из двух цепочек состоит, например, из аденинов, то вторая должна состоять из тиминов. Такая модель уже обладает своеобразной асимметрией.

Асимметрия двойной спирали ДНК была учтена в работе [26]. Было показано, что в однородной цепочке, обладающей асимметрией, могут существовать три типа топологических солитонов. Первый тип, отвечающий топологическому заряду $q = (1, 0)$, описывает кинк, движущийся вдоль первой нуклеотидной цепи, и сопровождающее его малое возмущение, движущееся по второй цепи. Второй тип, соответствующий топологическому заряду $q = (0, 1)$, описывает кинк, движущийся вдоль второй нуклеотидной цепи, и сопровождающее его малое возмущение, движущееся по первой цепи. Третий тип, относящийся к топологическому заряду $q = (1, 1)$, описывает два кинка. Первый кинк движется вдоль первой нуклеотидной цепи, а второй – вдоль второй цепи, причем первый и второй кинки слегка смешены относительно друг друга.

Однако в работе [26] не были учтены реальные значения жесткостных характеристик цепей. Для их оценки необходимо было рассчитать низкочастотный спектр ДНК, что и сделано в настоящей статье. Полученные значения жесткостных характеристик позволили улучшить предложенную в работе [26] асимметричную модель, и исследовать в рамках новой модели возможность появления топологических солитонов, описывающих открытые состояния двойной спирали. Показано, что в двойной цепочке ДНК могут существовать четыре типа топологических солитонов. Исследовано их взаимодействие между собой, взаимодействие с неоднородностями цепи и устойчивость к тепловым колебаниям.

ДИСКРЕТНАЯ МОДЕЛЬ ДВОЙНОЙ СПИРАЛИ ДНК

Рассмотрим В-форму молекулы ДНК, фрагмент которой схематически представлен на рис. 1. Линии соответствуют скелету двойной спирали, черные и серые прямоугольники – парам оснований (AT и GC). Сосредоточим внимание на вращениях оснований вокруг скелета цепи в плоскости, перпендикулярной оси спирали. Левую цепочку

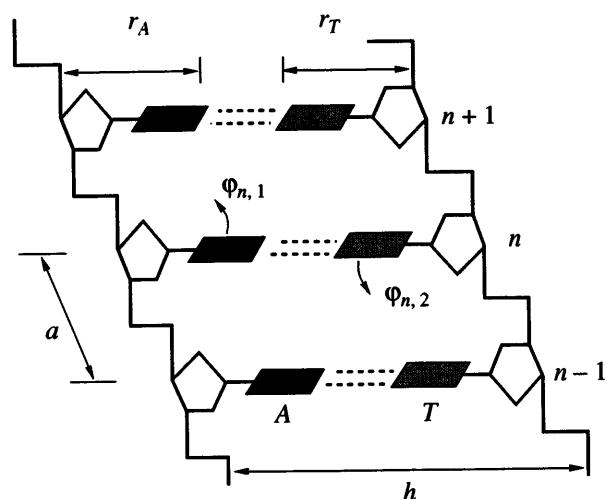


Рис. 1. Фрагмент двойной спирали ДНК, состоящей из трех пар оснований вида AT. Расстояние между основаниями вдоль цепи $a = 3.4 \text{ \AA}$, расстояние между цепями $h = 16.15 \text{ \AA}$. Пояснения в тексте.

будем называть первой, а правую второй. Положительные направления поворотов оснований для каждой цепи указаны на рисунке.

Рассмотрим модель плоской ДНК, где цепи макромолекул формируют две параллельные линии, расположенные на расстоянии h друг от друга, а основания могут совершать лишь вращательные движения вокруг их собственной цепи и остаются перпендикулярными ей. Левой цепи будем приписывать индекс 1, правой 2. Предположим, что $\Phi_{n,1}$ – угловое перемещение n -го основания первой цепи, $\Phi_{n,2}$ – угловое перемещение n -го основания второй цепи. Тогда гамильтониан двойной цепи имеет вид

$$H = \sum_n \left\{ \frac{1}{2} I_{n,1} \dot{\Phi}_{n,1}^2 + \frac{1}{2} I_{n,2} \dot{\Phi}_{n,2}^2 + \epsilon_{n,1} \sin^2 \frac{\Phi_{n+1,1} - \Phi_{n,1}}{2} + \right. \\ \left. + \epsilon_{n,2} \sin^2 \frac{\Phi_{n+1,2} - \Phi_{n,2}}{2} + V_{\alpha\beta}(\Phi_{n,1}, \Phi_{n,2}) \right\} \quad (1)$$

Два первых слагаемых в гамильтониане (1) отвечают кинетической энергии n -х пар оснований. Здесь $I_{n,1}$ – момент инерции n -го основания первой цепи; $I_{n,2}$ – момент инерции n -го основания второй цепи, точка обозначает дифференцирование по времени t . Для пары оснований $\alpha\beta$ ($\alpha\beta = AT, TA, CG, GC$) момент инерции равен $I_{n,1} = m_\alpha r_\alpha^2$, $I_{n,2} = m_\beta r_\beta^2$. Значения массы основания m_α , длины

Таблица 1. Значения параметров m_α , r_α , I_α для всех возможных оснований

α	m_α , m_p	r_α , Å	$I_\alpha \times 10^{47}$, м ² кг
A	135.13	5.8	7607.03
T	126.11	4.8	4862.28
G	151.14	5.7	8217.44
C	111.10	4.7	4106.93

r_α и соответствующего момента инерции для всех возможных пар оснований приведены в табл. 1 [18], где масса протона $m_p = 1.67343 \times 10^{-27}$ кг.

Третий и четвертый члены в гамильтониане (1) описывают взаимодействие соседних оснований вдоль каждой макромолекулярной цепи. Параметр $\epsilon_{n,i}$ характеризует энергию взаимодействия n -го основания с $(n+1)$ -м основанием i -й цепи ($i = 1, 2$). Но если учесть, что угловые отклонения одного основания сопровождаются не только преодолением барьера в связи со стекинг-взаимодействием, но и существенной деформацией двуграных и валентных углов, мы можем предположить, что энергия поворота $\epsilon_{n,i}$ должна быть заведомо больше, чем энергия стекинг-взаимодействия – 40–60 кДж/моль [27], и слабо зависеть от типа основания. Это дает возможность предположить, что $\epsilon_{n,1} \equiv \epsilon_{n,2} \equiv \epsilon > 60$ кДж/моль.

Пятый член гамильтониана (1) соответствует энергии взаимодействия между связанными основаниями различных цепей. Здесь индексы $\alpha\beta = AT, TA, CG, GC$ определяют тип пары оснований. Энергию взаимодействия сопряженных пар оснований удобно моделировать следующим потенциалом:

$$V_{\alpha\beta}(\Phi_{n,1}, \Phi_{n,2}) = K_{\alpha\beta} \left\{ r_\alpha(r_\alpha + r_\beta)(1 - \cos\Phi_{n,1}) + r_\beta(r_\alpha + r_\beta)(1 - \cos\Phi_{n,2}) - \frac{1}{4} \left(1 - \frac{\omega_{\alpha\beta 2}}{\omega_{\alpha\beta 1}} \right) (r_\alpha + r_\beta)^2 [1 - \cos(\Phi_{n,1} - \Phi_{n,2})] \right\} \quad (2)$$

($\omega_{\alpha\beta 1}, \omega_{\alpha\beta 2}$ – частоты вращательных колебаний оснований при движении в одном и в противоположных направлениях соответственно).

Первые грубые оценки частот $\omega_{\alpha\beta 1}, \omega_{\alpha\beta 2}$ были опубликованы в работе [28]. Для получения бо-

лее точных оценок проведен расчет спектра гармонических колебаний коротких фрагментов молекулы ДНК (олигонуклеотидного дуплекса). Вычисления выполняли при помощи квантово-химического полуэмпирического PM3 метода на базе программного пакета МОРАС7.01 [29]. Отбор частот, отвечающих вращательным движениям оснований в одном и в противоположных направлениях (синфазного и противофазного раскрытия пар оснований), проводили при помощи программы ChemCraft [30], позволяющей относить колебательные движения и частоты в молекулярных системах. Для олигонуклеотидного дуплекса ($ApA \cdot d(TpT)$, включающего две водородно-связанные AT-пары, были получены две частоты 23 и 30 см⁻¹ (синфазные вращательные колебания) и 85 и 75 см⁻¹ (противофазные вращательные колебания). В дальнейших расчетах будут использованы усредненные значения, равные 26.5 и 80 см⁻¹ (вращательные колебания в одну и разные стороны соответственно). Для дуплекса ($GpG \cdot d(CpC)$, состоящего из GC-пар, квантово-химические вычисления дали значения частот 20 и 24 см⁻¹ (аналогичные синфазные вращательные колебания) и 84 и 79 см⁻¹ (противофазные колебания). Далее в расчетах будут использованы их средние значения, равные 22 и 81.5 см⁻¹, для вращательных колебаний в одну и разные стороны соответственно.

Жесткость взаимодействия соседних оснований вдоль цепи $K_{\alpha\beta}$ можно оценить из энергии взаимодействия [18]

$$e_{\alpha\beta} = \frac{1}{2} \left[V_{\alpha\beta} \left(0, \frac{\pi}{2} \right) + V_{\alpha\beta} \left(\frac{\pi}{2}, 0 \right) \right] = \frac{1}{2} K_{\alpha\beta} [r_\alpha^2 + r_\beta^2]$$

Пара AT(TA) стабилизируется двумя водородными связями (на рис. 1 они показаны штриховыми линиями), а пара CG(GC) – тремя водородными связями. Поэтому всюду в дальнейшем будем считать $e_{AT} = e_{TA} = 2e_{CG}/3 = 2e_{GC}/3 = e$.

В качестве значения энергии связи оснований AT можно взять удвоенную энергию водородной связи $e = 40$ кДж/моль. Тогда жесткость связи

$$K_{AT} = K_{TA} = \frac{2}{3} K_{GC} = \frac{2}{3} K_{CG} = K = \frac{2e}{r_\alpha^2 + r_\beta^2} = 0.234 \text{ Н/м} \quad (3)$$

Значение этого параметра можно также оценить из частотного спектра малоамплитудных колебаний цепи.

ДИСПЕРСИОННОЕ СООТНОШЕНИЕ

Система уравнений движения, которая соответствует макромолекулярному гамильтониану, имеет вид

$$\begin{aligned} I_{n,1}\ddot{\Phi}_{n,1} &= -\frac{\partial H}{\partial \dot{\Phi}_{n,1}} \\ I_{n,2}\ddot{\Phi}_{n,2} &= -\frac{\partial H}{\partial \dot{\Phi}_{n,2}} \end{aligned} \quad (4)$$

($n = 0, \pm 1, \pm 2, \dots$).

Рассмотрим макромолекулу с одним типом пар оснований $\alpha\beta$ ($I_{n,1} \equiv I_\alpha, I_{n,2} \equiv I_\beta$). Подставим в систему (4) малоамплитудную плоскую волну

$$(\Phi_{n,1}(t), \Phi_{n,2}(t)) = (\varphi_1, \varphi_2) A e^{i(qan - \omega t)}$$

Здесь (φ_1, φ_2) – двухкомпонентный вектор, нормированный на единицу, $A \ll \pi$ – амплитуда, $q \in [0, \pi/a]$ – волновое число. Переходя к линейному приближению системы (4), можно показать, что частота ω должна удовлетворять дисперсионному уравнению

$$\omega^4 - B\omega^2 + C = 0, \quad (5)$$

где

$$\begin{aligned} B &= \frac{4\varepsilon(I_\alpha + I_\beta)}{I_\alpha I_\beta} \sin^2 qa + \\ &+ \frac{K_{\alpha\beta}(r_\alpha + r_\beta)}{I_\alpha I_\beta} \left(r_\alpha I_\beta + r_\beta I_\alpha - \frac{I_\alpha + I_\beta}{4} \left(1 - \frac{\omega_{\alpha\beta 2}}{\omega_{\alpha\beta 1}} \right) (r_\alpha + r_\beta) \right) \\ C &= -\frac{16\varepsilon^2}{I_\alpha I_\beta} \sin^4 qa + \\ &+ \frac{4\varepsilon K_{\alpha\beta}}{I_\alpha I_\beta} \sin^2 qa \left[(r_\alpha + r_\beta)^2 - \frac{1}{2} \left(1 - \frac{\omega_{\alpha\beta 2}}{\omega_{\alpha\beta 1}} \right) (r_\alpha + r_\beta)^2 \right] + \\ &+ \frac{K_{\alpha\beta}^2(r_\alpha + r_\beta)^2}{I_\alpha I_\beta} \left[r_\alpha r_\beta - \left(1 - \frac{\omega_{\alpha\beta 2}}{\omega_{\alpha\beta 1}} \right) (r_\alpha + r_\beta)^2 \right] \end{aligned}$$

Дисперсионная кривая, описываемая уравнением (5), имеет две ветви:

$$\omega_s(q) = [(B - \sqrt{B^2 - 4C})/2]^{1/2}$$

$$\omega_{as}(q) = [(B + \sqrt{B^2 - 4C})/2]^{1/2}$$

Вид дисперсионных кривых при $\alpha\beta = AT$ показан на рис. 2. Верхняя кривая $\omega = \omega_{as}(q)$ соответствует асимметричному движению оснований, а нижняя $\omega = \omega_s(q)$ – симметричному движению оснований в цепи. Наименьшие значения оптических частот определяются выражениями

$$\begin{aligned} \omega_{as,s}(0) &= \left\{ \frac{K_{\alpha\beta}(r_\alpha + r_\beta)}{I_\alpha I_\beta} \left[r_\alpha I_\beta + r_\beta I_\alpha - \right. \right. \\ &\quad \left. \left. - \frac{I_\alpha + I_\beta}{4} \left(1 - \frac{\omega_{\alpha\beta 2}}{\omega_{\alpha\beta 1}} \right) (r_\alpha + r_\beta) \pm \right. \right. \\ &\quad \left. \left. \pm \left\{ \frac{1}{16} (I_\alpha + I_\beta)^2 \left(1 - \frac{\omega_{\alpha\beta 2}}{\omega_{\alpha\beta 1}} \right) (r_\alpha + r_\beta)^2 + (r_\alpha I_\beta - r_\beta I_\alpha)^2 - \right. \right. \\ &\quad \left. \left. - \frac{1}{2} \left(1 - \frac{\omega_{\alpha\beta 2}}{\omega_{\alpha\beta 1}} \right) (r_\alpha + r_\beta) (I_\alpha - I_\beta) (r_\beta I_\alpha - r_\alpha I_\beta) \right\}^{1/2} \right] \right\}^{1/2} \end{aligned}$$

Согласно работе [31], величина $\omega_{as}(0) = 35 \text{ см}^{-1}$, поэтому из формулы для $\omega_{as}(0)$ получим

$$K_{AT} = K = 4.707 \text{ Н/м}, \quad K_{CG} = \frac{3}{2}K = 7.060 \text{ Н/м} \quad (6)$$

Использование значения жесткости (3) дает значительно меньшую величину частоты $\omega_{as}(0) = 7.80 \text{ см}^{-1}$, но она лучше согласована с энергией связи сопряженных оснований. Таким образом, получаем следующий интервал значений для $K = 0.234\text{--}4.744 \text{ Н/м}$ (рис. 2).

Для численных исследований используем промежуточное значение $K = 0.8714 \text{ Н/м}$, которое соответствует частоте $\omega_{as}(0) = 15.06 \text{ см}^{-1}$ и энергии взаимодействия $e_{AT} = 149 \text{ кДж/моль}$.

ЧИСЛЕННЫЕ МЕТОДЫ НАХОЖДЕНИЯ СОЛИТОННЫХ ВОЛНОВЫХ РЕШЕНИЙ

Сложность системы уравнений движения (4) не позволяет провести аналитическое исследование, поэтому воспользуемся вариационной техникой, развитой в работах [32–38], для численного нахождения солитоноподобных решений сложных нелинейных систем.

Рассмотрим однородную молекулу ДНК (для всех $n, I_{n,1} = I_\alpha, I_{n,2} = I_\beta$, где $\alpha\beta = AT(TA, GC, CG)$). Будем искать решение системы (4) в виде волны с гладким постоянным профилем. Для этого поло-

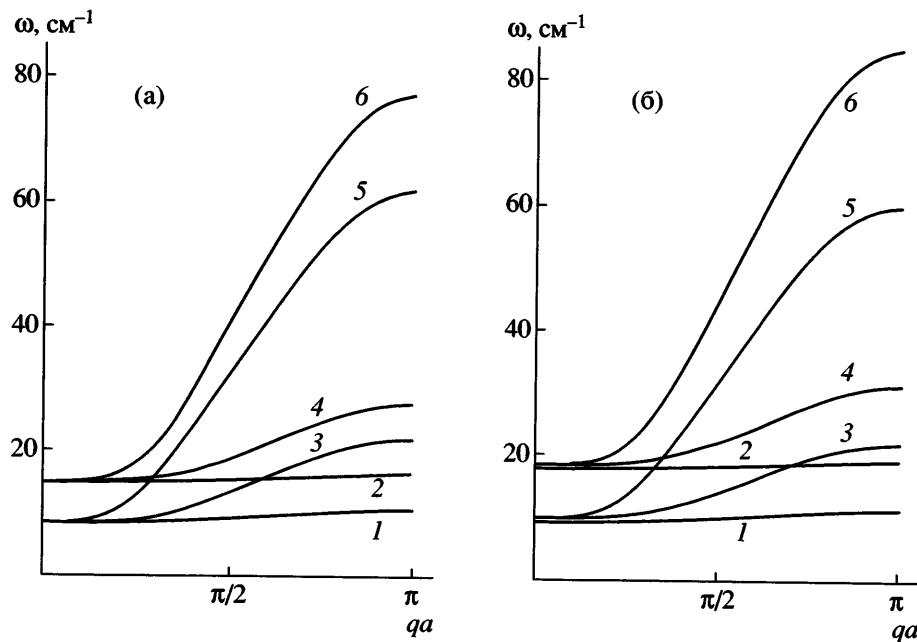


Рис. 2. Ветви дисперсионных кривых, соответствующие вращательному движению оснований в одну сторону (1, 3, 5) и в разные стороны (2, 4, 6) для однородной цепи ($\alpha\beta = AT$, $\epsilon = 60$ (1, 2), 600 (3, 4) и 6000 (5, 6) кДж/моль) с поперечной кДж/моль жесткостью $K = 0.234$ (а) и 4.707 Н/м (б).

жим $\Phi_{n,1}(t) = \Phi_1(\xi)$, $\Phi_{n,2}(t) = \Phi_2(\xi)$, где волновая переменная $\xi = na - vt$, v — скорость волны.

Предположим, что функции Φ_1 и Φ_2 гладко зависят от ξ . Тогда вторые производные по времени аппроксимируются дискретными производными

$$\frac{d^2\Phi_{n,i}}{dt^2} = v^2 \frac{\partial^2 \Phi_i}{\partial \xi^2} = v^2 (\Phi_{n+1,i} - 2\Phi_{n,i} + \Phi_{n-1,i})/a^2, \quad (7)$$

$$i = 1, 2$$

Используя эти соотношения, можно записать уравнения движения (4) в форме

$$L_{\Phi_{n,1}} = 0, \quad L_{\Phi_{n,2}} = 0, \quad n = 0, \pm 1, \pm 2, \dots \quad (8)$$

Здесь функционал

$$L = \sum_n \left\{ \frac{v^2}{2a^2} [I_\alpha (\Phi_{n+1,1} - \Phi_{n,1})^2 + I_\beta (\Phi_{n+1,2} - \Phi_{n,2})^2] - K \left(\sin^2 \frac{\Phi_{n+1,1} - \Phi_{n,1}}{2} + \sin^2 \frac{\Phi_{n+1,2} - \Phi_{n,2}}{2} \right) - V_{\alpha\beta}(\Phi_{n,1}, \Phi_{n,2}) \right\}$$

является дискретной версией (по времени) лагранжиана

$$\Lambda = \sum_n \left[\frac{1}{2} I_{n,1} \dot{\Phi}_{n,1}^2 + \frac{1}{2} I_{n,2} \dot{\Phi}_{n,2}^2 - K \left(\sin^2 \frac{\Phi_{n+1,1} - \Phi_{n,1}}{2} + \sin^2 \frac{\Phi_{n+1,2} - \Phi_{n,2}}{2} \right) - V_{\alpha\beta}(\Phi_{n,1}, \Phi_{n,2}) \right],$$

соответствующего системе уравнений движения (4).

Для дальнейшего анализа удобно написать функционал L в безразмерном виде

$$\bar{L} = \frac{2L}{K} (r_A^2 + r_T^2) =$$

$$= \sum_n \left[C_\alpha (\Phi_{n+1,1} - \Phi_{n,1})^2 + C_\beta (\Phi_{n+1,2} - \Phi_{n,2})^2 - g \left(\sin^2 \frac{\Phi_{n+1,1} - \Phi_{n,1}}{2} + \sin^2 \frac{\Phi_{n+1,2} - \Phi_{n,2}}{2} \right) - U_{\alpha\beta}(\Phi_{n,1}, \Phi_{n,2}) \right],$$

где безразмерные коэффициенты

$$C_\alpha = \frac{v^2 I_\alpha}{K a^2 (r_A^2 + r_T^2)}, \quad C_\beta = \frac{v^2 I_\beta}{K a^2 (r_A^2 + r_T^2)}, \quad (9)$$

$g = \frac{2\epsilon}{K(r_A^2 + r_T^2)}$ – параметр кооперативности,

$U_{\alpha\beta}(\Phi_{n,1}, \Phi_{n,2}) = 2V_{\alpha\beta}(\Phi_{n,1}, \Phi_{n,2})/K(r_A^2 + r_T^2)$ – безразмерный потенциал.

Солитонное решение системы (8) можно искать численно как решение задачи на условный минимум

$$-\bar{L} \longrightarrow \min_{\Phi_{2,i}, \dots, \Phi_{N-1,i}, i=1,2} : \quad (10)$$

$$\begin{aligned} \Phi_{1,1} &= \Phi_{-\infty,1}, & \Phi_{1,2} &= \Phi_{-\infty,2}, \\ \Phi_{N,1} &= \Phi_{\infty,1}, & \Phi_{N,2} &= \Phi_{\infty,2} \end{aligned} \quad (11)$$

Границные условия (11) для задачи (8) определяют тип солитонного решения. Число N нужно взять достаточно большим, чтобы форма решения задачи не зависела от его значения. Для этого достаточно принять N в десять раз большим ширины солитона.

Солитонное решение задачи (8) можно охарактеризовать топологическим зарядом $\mathbf{q} = (q_1, q_2)$, где $q_i = (\Phi_{\infty,i} - \Phi_{-\infty,i})/2\pi$ ($i = 1, 2$) является целым числом ($q_i = 0, \pm 1, \pm 2, \dots$). Для нахождения солитонного решения с топологическим зарядом \mathbf{q} нужно решить задачу на минимум (9) с граничными условиями

$$\Phi_{-\infty,1} = \Phi_{-\infty,2} = 0, \quad \Phi_{\infty,1} = 2\pi q_1, \quad \Phi_{\infty,2} = 2\pi q_2$$

Эта задача решалась численно методом сопряженного градиента. При $N = 2000$ использовали начальную точку

$$\Phi_{n,i} = [1 + \text{th}\mu(n - N/2)]\pi q_i, \quad i = 1, 2$$

(μ – изменяемый параметр).

Солитонное решение $\{\Phi_{n,1}^0, \Phi_{n,2}^0\}_{n=1}^N$ соответствует топологическому солитону с энергией

$$\begin{aligned} E &= \\ &= \sum_{n=1}^{N-1} \left\{ \frac{v^2}{2a^2} [I_\alpha(\Phi_{n+1,1} - \Phi_{n,1})^2 + I_\beta(\Phi_{n+1,2} - \Phi_{n,2})^2] + \right. \\ &\quad + K \left(\sin^2 \frac{\Phi_{n+1,1} - \Phi_{n,1}}{2} + \sin^2 \frac{\Phi_{n+1,2} - \Phi_{n,2}}{2} \right) + \\ &\quad \left. + V_{\alpha\beta}(\Phi_{n,1}, \Phi_{n,2}) \right\} \end{aligned}$$

и шириной

$$D = 1 + 2\sqrt{(n - \bar{n})^2 p_n},$$

где точка

$$\bar{n} = \sum_{n=1}^N n p_n$$

задает положение центра солитона, а функция

$$\begin{aligned} p_n &= E_n/E = \\ &= \left\{ \frac{v^2}{2a^2} [I_\alpha(\Phi_{n+1,1} - \Phi_{n-1,1})^2 + I_\beta(\Phi_{n+1,2} - \Phi_{n-1,2})^2] + \right. \\ &\quad + \frac{1}{2} K \left(\sin^2 \frac{\Phi_{n+1,1} - \Phi_{n-1,1}}{2} + \sin^2 \frac{\Phi_{n+1,2} - \Phi_{n-1,2}}{2} + \right. \\ &\quad \left. \left. + \sin^2 \frac{\Phi_{n,1} - \Phi_{n-1,1}}{2} + \sin^2 \frac{\Phi_{n,2} - \Phi_{n-1,2}}{2} \right) + \right. \\ &\quad \left. + V_{\alpha\beta}(\Phi_{n,1}, \Phi_{n,2}) \right\} / E \end{aligned}$$

характеризует распределение энергии по цепи.

ДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СОЛИТОНОВ

Вначале рассмотрим стационарное солитонное решение задачи (10). В безразмерном функционале при $v=0$ $C_\alpha = C_\beta = 0$. Таким образом, остается лишь один безразмерный параметр g , который характеризует кооперативность вращательного движения. Существование солитонного решения и его форма зависят от значения параметра.

Таблица 2. Пороговое значение g_0 для солитонов с топологическим зарядом \mathbf{q}

\mathbf{q}	Значения g_0	
	$\alpha\beta = AT$	$\alpha\beta = GC$
(1, 0)	8.5	11.7
(0, 1)	6.3	8.6
(1, 1)	10.6	13.3
(1, -1)	9.9	13.3

Стационарное решение

Результаты численного исследования задачи (10) показывают, что в однородной цепи стационарное топологическое солитонное решение существует, когда параметр кооперативности g больше, чем пороговое значение, т.е. $g \geq g_0 > 0$. Отсутствие топологической устойчивости при $g < g_0$ объясняется следующим образом. Любой топологический дефект может быть устранен поворотом оснований ДНК. Поворот одного основания на 360° означает трансформацию системы в первоначальное состояние, $\Phi_{i,n} \equiv \Phi_{i,n} \pm 2\pi$. Узкие солитоны с размером, равным одному звену цепи, эквивалентны основному состоянию, поэтому они неустойчивы. Таким образом, только относительно широкие солитоны являются устойчивыми. Зависимость порогового значения g_0 от солитонного топологического заряда $\mathbf{q} = (q_1, q_2)$ для однородных AT и GC отражена в табл. 2.

Из рис. 3 ясно, что энергия солитона \bar{E} и его ширина D монотонно увеличиваются, когда параметр кооперативности g возрастает.

Для устойчивости солитона необходимо, чтобы его ширина была больше $D > 4.33$. Вид стационарного солитона ($v = 0$) с параметрами кооперативности $g = 10$ и 150 представлен на рис. 4. Солитон с топологическим зарядом $\mathbf{q} = (1, 0)$ по первой компоненте имеет форму гладкой ступеньки (при монотонном изменении n основания первой цепи совершают полный поворот), сопровождаемой гладкой малоамплитудной деформацией по второй компоненте (рис. 4а, 4б). Солитон с $\mathbf{q} = (0, 1)$ имеет форму ступеньки только по второй компоненте (рис. 4в, 4г). Солитон с $\mathbf{q} = (1, 1)$ имеет форму ступеньки по каждой компоненте (рис. 4д, 4е), причем ступеньки сдвинуты относительно друг друга. В дальнейшем будет показано, что такой солитон является связанным состояни-

ем двух топологических солитонов с зарядами $\mathbf{q}_1 = (1, 0)$ и $\mathbf{q}_2 = (0, 1)$. Существует два эквивалентных состояния этого солитона: “левое” $\mathbf{q} = (1, 1)_l$ и “правое” $\mathbf{q} = (1, 1)_r$, когда солитон с зарядом \mathbf{q}_1 находится соответственно слева или справа от солитона с зарядом \mathbf{q}_2 (рис. 4д, 4е). Солитон с зарядом $\mathbf{q} = (1, -1)$, также имеет форму ступеньки по каждой компоненте, однако ступеньки ориентированы в разных направлениях (рис. 4ж, 4з). Этот солитон также имеет “левое” и “правое” состояния.

Если $\epsilon = 6000$ кДж/моль и $K = 0.234$ Н/м, то параметр кооперативности $g = 150.24$, что много больше критического значения g_0 , а для промежуточного значения жесткости из области возможных значений $K = 0.8714$ Н/м величина параметра $g = 40.34$, что больше критического значения (табл. 2) для всех типов топологических солитонов. При указанных величинах параметра жесткости K существуют устойчивые солитоны с различными топологическими зарядами. Для максимального значения жесткости $K = 4.707$ Н/м параметр кооперативности $g = 7.41$ оказывается меньше критического значения g_0 , а значит, устойчивые топологические солитоны в этом случае отсутствуют. Таким образом, задача существования топологических солитонов (развернутого состояния) в ДНК сводится к проблеме точной оценки параметров K и ϵ . Мы приняли значения $\epsilon = 6000$ кДж/моль и $K = 0.8714$ Н/м, когда наблюдаются все четыре типа солитонов.

Зависимость энергии \bar{E} и диаметра D стационарного топологического солитона от его топологического заряда \mathbf{q} в цепи с $\epsilon = 6000$ кДж/моль и поперечной жесткостью (формулы (3) и (6)) даны в табл. 3. Как видно, энергия связи солитонов с зарядами $(1, 0)$ и $(0, 1)$ $\Delta E = E(1, 0) + E(0, 1) - E(1, 1) = 153.7$ кДж/моль для цепи с жесткостью поперечного взаимодействия $K = 0.8714$ Н/м и $\Delta E = 78.16$ кДж/моль для цепи с $K = 0.234$ Н/м.

НЕСТАЦИОНАРНЫЕ РЕШЕНИЯ

Численное решение задачи (9) показало, что в однородной цепи топологическому солитону всегда соответствует дозвуковой интервал скоростей $0 \leq s \leq s_1 < 1$ где $s = v/v_0$ – безразмерная скорость (v_0 – скорость звука в ДНК) [26, 31]. Экспериментальные данные, полученные в том числе и

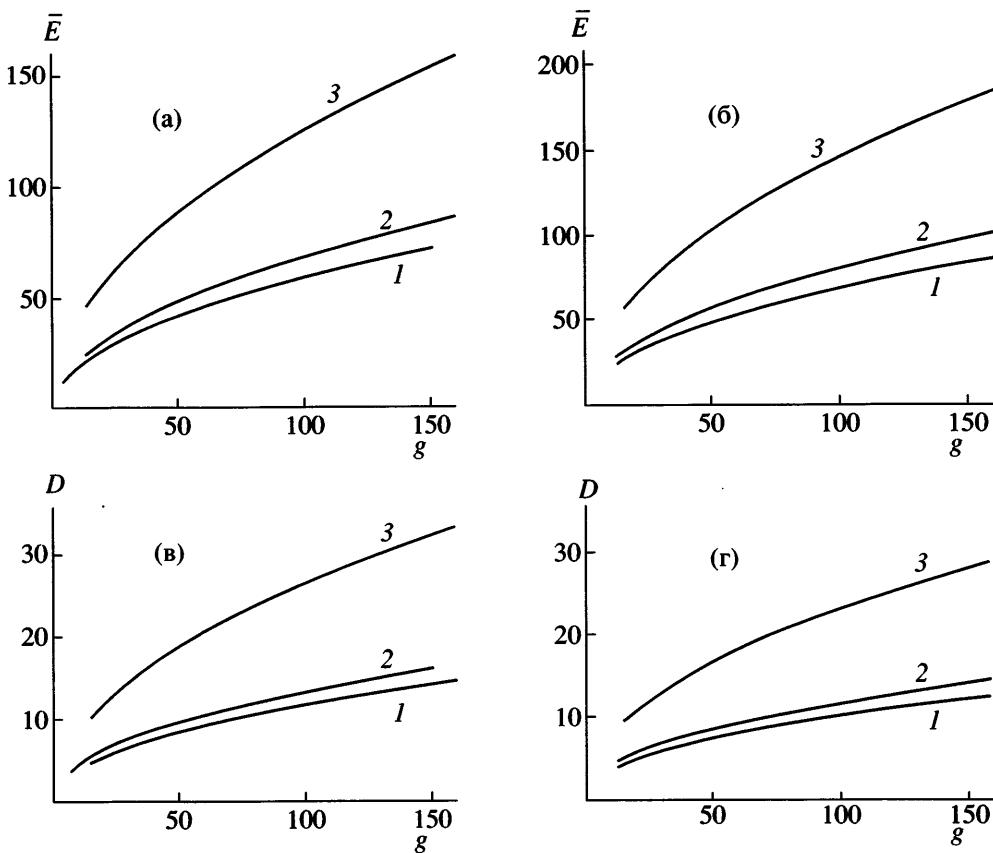


Рис. 3. Зависимость безразмерной энергии \bar{E} и ширины D солитона с зарядами $\mathbf{q} = (1, 0)$ (1), $(0, 1)$ (2) и $(1, 1)$ (3) от значения параметра кооперативности g в однородных AT- (а, в) и GC-цепях (б, г).

спектральными методами, дают некоторый разброс значений этой величины (1890–3500 м/с [39, 40]). В настоящей работе принимаем значение 2194.7 м/с (как в статье [26]). Зависимость мак-

симальной безразмерной скорости солитона s_1 от его заряда \mathbf{q} , типа оснований цепи $\alpha\beta$ и жесткости поперечного взаимодействия K приведена в табл. 4.

Таблица 3. Зависимость энергии E и диаметра D стационарного топологического солитона от его заряда и жесткости поперечного взаимодействия K

$K, \text{Н/м}$	\mathbf{q}	$E, \text{кДж/моль}$	D	$E, \text{кДж/моль}$	D
		$\alpha\beta = AT$		$\alpha\beta = GC$	
0.234	(1, 0)	3326.48	14.07	3894.25	12.15
	(0, 1)	2872.76	16.09	3324.67	14.01
	(1, 1)	6121.08	32.29	7122.27	28.04
	(1, -1)	6199.25	166.35	7218.92	153.90
0.8714	(1, 0)	6212.76	7.88	7440.60	6.68
	(0, 1)	5328.87	9.03	6370.14	7.66
	(1, 1)	11387.93	17.72	13627.58	14.85
	(1, -1)	11541.63	143.01	13810.74	84.54

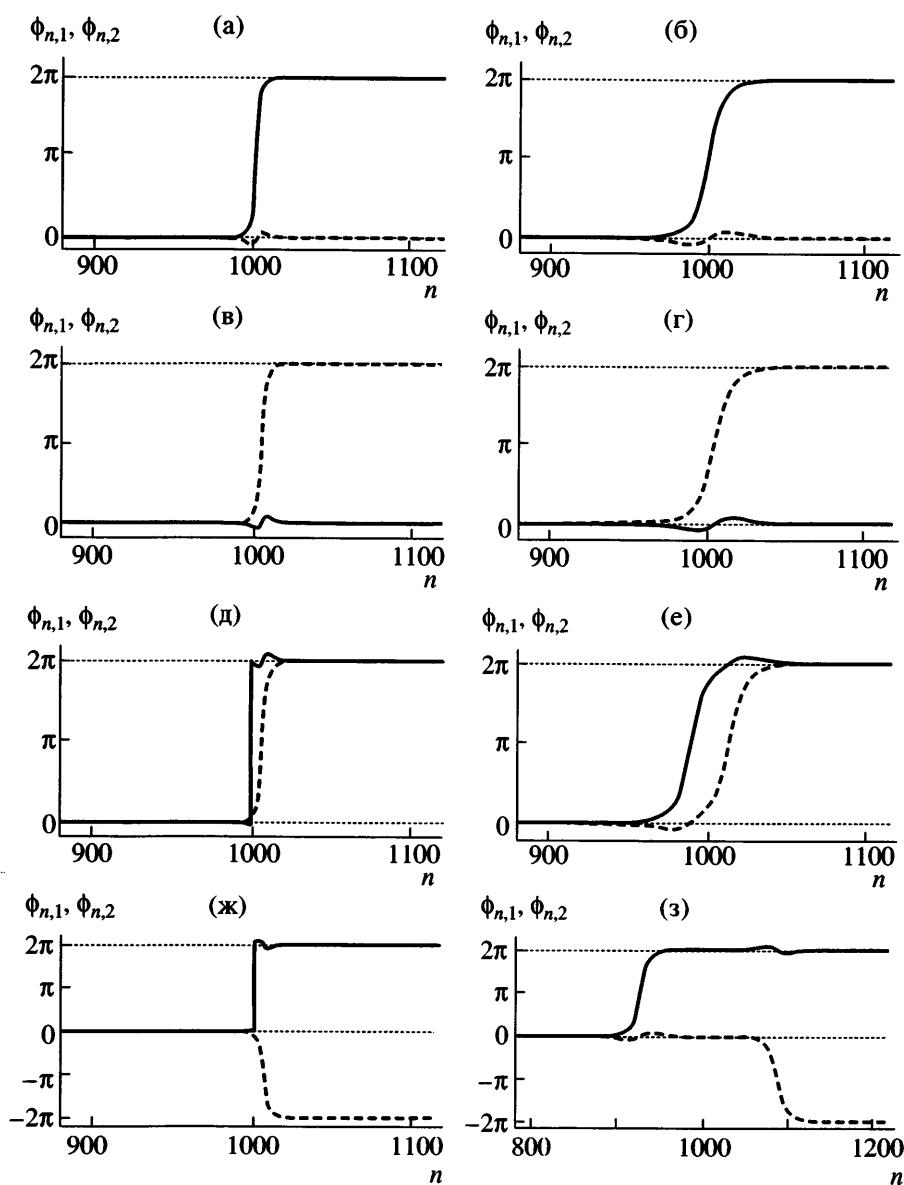


Рис. 4. Вид стационарного солитона с топологическими зарядами $\mathbf{q} = (1, 0)$ (а, б); $\mathbf{q} = (0, 1)$ (в, г); $\mathbf{q} = (1, 1)$, (д, е); $\mathbf{q} = (1, -1)$ (ж, з). Сплошные линии соответствуют первой переменной $\Phi_{n,1}$, штриховые – второй переменной $\Phi_{n,2}$. Параметр кооперативности $g = 10$ (а, в, д, ж) и 150 (б, г, е, з).

Зависимости энергии солитона E и диаметра D от безразмерной скорости s представлены на рис. 5. С увеличением скорости солитона его энергия монотонно растет, а диаметр монотонно уменьшается. Используя зависимость $E(s)$, можно найти массу покоя топологического солитона

$$M = \lim_{s \rightarrow 0} \frac{2(E(s) - E(0))}{s^2 v_0^2}$$

Зависимости массы покоя M солитона от его заряда \mathbf{q} , типа оснований цепи $\alpha\beta$ и жесткости попе-

речного взаимодействия K приведены в табл. 4 (значения даны в массах протона m_p).

Численное моделирование динамики показало, что все топологические солитоны при любых допустимых скоростях устойчивы. Они распространяются по цепи с постоянной скоростью, сохраняя свою форму и энергию. Таким образом, в молекуле ДНК может существовать локализованное солитонное возбуждение на одной цепи. Солитон с зарядом (1,1) является связанным состоянием двух топологических солитонов с зарядами $\mathbf{q}_1 = (1, 0)$ и $\mathbf{q}_2 = (0, 1)$.

Таблица 4. Зависимость максимального значения скорости солитона s_1 , движущегося вдоль однородной цепи, и массы покоя M от топологического заряда q и жесткости поперечного взаимодействия K

$K, \text{Н/м}$	q	s_1		M, m_p	
		$\alpha\beta = AT$	$\alpha\beta = GC$	$\alpha\beta = AT$	$\alpha\beta = GC$
0.234	(1, 0)	0.75	0.69	454.23	595.13
	(0, 1)	0.88	0.84	253.09	259.17
	(1, 1)	0.75	0.68	697.74	841.50
	(1, -1)	0.75	0.68	707.31	854.23
0.8714	(1, 0)	0.62	0.53	856.34	1183.7
	(0, 1)	0.83	0.82	472.12	510.54
	(1, 1)	0.61	0.51	1301.81	1668.29
	(1, -1)	0.62	0.51	1321.15	1694.13

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ТОПОЛОГИЧЕСКИХ СОЛИТОНОВ

ДНК является довольно длинной молекулой, и в ней могут одновременно активироваться несколько открытых состояний. Поэтому представляет интерес задача об их взаимодействии. Численное решение уравнений (10), (11) позволяет решить и эту проблему, т.е. получить зависимость энергии пары стационарных солитонов, имеющих заряды q_1, q_2 , от расстояния между их центрами n_1, n_2 . Для этого при решении задачи (10), (11) необходимо задать граничные условия и начальную точку таким образом, чтобы они соответствовали паре топологических солитонов с удаленными друг от друга центрами на расстояние R . При минимизации энергии системы $E = -L$ необходимо также дополнительно зафиксировать повороты оснований, на которые приходятся центры солитонов. Тогда энергия полученного состояния $E(R)$ будет соответствовать энергии пары топологических солитонов, находящихся на расстоянии $R = n_2 - n_1$ друг от друга. Меняя положение центров солитонов, можно рассчитать потенциал взаимодействия

$$U_{q_1, q_2}(R) = E(R) - E(q_1) - E(q_2),$$

где $E(q_1), E(q_2)$ – энергия изолированных солитонов.

Вид потенциала взаимодействия для разнотиповых и однознаковых топологических солитонов представлен на рис. 6. Потенциал взаимодействия двух разнотиповых солитонов с $q_1 = (1, 0)$ и $q_2 = (0, 1)$ имеет вид симметричного двухъямного потенциала (рис. 6, кривая 1). Максимум потенци-

ала достигается при $R = 0$, т.е. когда центры солитонов находятся на соседних цепях напротив друг друга. Это самая энергетически невыгодная конфигурация связанных солитонов, локализованных на различных цепях. Энергетический минимум достигается при расстоянии $R = \pm 10a$. Таким образом, два таких солитона могут образовывать два энергетически эквивалентных состояния.

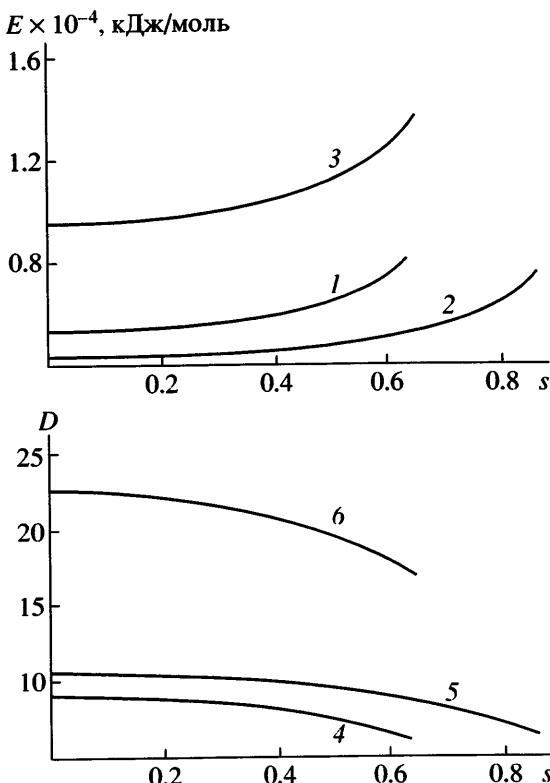


Рис. 5. Энергия и диаметр солитона, движущегося вдоль однородной AT -цепи с зарядами $q = (1, 0)$ (1, 4), $(0, 1)$ (2, 5) и $(1, 1)$ (3, 6) в зависимости от s . $\epsilon = 6000$ кДж/моль, $K = 0.8714$ Н/м.

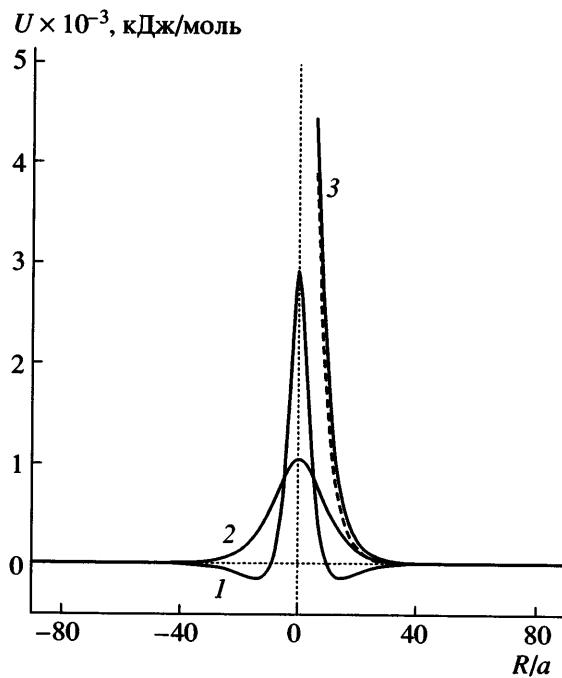


Рис. 6. Потенциал взаимодействия солитонов $U_{q_1, q_2}(R)$ с зарядом $q_1 = (1, 0), q_2 = (0, 1)$ (1); $q_1 = (1, 0), q_2 = (0, -1)$ (2); $q_1 = q_2 = (1, 0)$, $q_1 = q_2 = (0, 1)$ (3).

Первое состояние (левый минимум потенциала взаимодействия) соответствует левому изомеру топологического солитона $\mathbf{q} = (1, 1)_l$, а второе состояние (правый минимум потенциала взаимодействия) – правому изомеру этого солитона $\mathbf{q} = (1, 1)_r$.

Если солитоны имеют разные знаки $q_1 = (1, 0)$ и $q_2 = (0, -1)$, то потенциал взаимодействия имеет колоколообразный вид с одним максимумом при $R = 0$ (рис. 6, кривая 2). Из вида потенциала следует, что такие солитоны всегда должны отталкиваться друг от друга.

Однознаковые солитоны ($q_1 = q_2 = (1, 0), (0, 1)$) тоже всегда отталкиваются друг от друга. При сближении их энергия монотонно увеличивается и стремится к бесконечности, когда $R \rightarrow 0$ (рис. 6, кривая 3).

Вид потенциала взаимодействия $U_{q_1, q_2}(R)$ позволяет предсказать результат столкновения солитонов с зарядами q_1 и q_2 . Рассмотрим конечную цепь из $N = 4000$ звеньев. На концах цепи введем вязкое трение, обеспечивающее поглощение фононов. Численно проинтегрируем систему уравнений движения (4) с $n = 1, 2, \dots, N$ и начальным

условием, соответствующим двум топологическим солитонам с центрами в узлах $n_1 = N/4$ и $n_2 = 3N/4$ и скоростями $s_1 = -s_2 = s > 0$.

Столкновение однознаковых солитонов $q_1 = q_2 = (\pm 1, 0), (0, \pm 1)$ всегда приводит к их отражению друг от друга. При малых скоростях s отражение солитонов практически является упругим, при больших значениях s оно сопровождается незначительным излучением фононов.

Столкновение солитонов с $q_1 = (\pm 1, 0), q_2 = (0, \mp 1)$ при $s = 0.5$ приводит к их отражению, сопровождаемому незначительным излучением фононов. Такое поведение хорошо согласуется с видом соответствующего потенциала взаимодействия (рис. 6, кривая 2). Для прохождения солитонов сквозь друг друга необходимо преодолеть энергетический барьер $U_{q_1, q_2}(0) = 1056$ кДж/моль, т.е. необходимо, чтобы их кинетическая энергия удовлетворяла выражению $E_k(s) = E_{q_1}(s) + E_{q_2}(s) - E_{q_1}(0) - E_{q_2}(0) > U_{q_1, q_2}(0)$. Это условие выполняется только вблизи максимально возможных значений скорости (рис. 5). Так, при $s = 0.3$ кинетическая энергия $E_k = 778.7$ кДж/моль меньше высоты энергетического барьера (происходит отражение), а при $s = 0.5$, $E_k = 2530.3$ кДж/моль – уже выше (солитоны распространяются не замечая присутствия друг друга).

Солитоны с зарядами $q_1 = (\pm 1, 0)$ и $q_2 = (0, \pm 1)$ на расстояниях $R > 20a$ притягиваются, а на меньших расстояниях отталкиваются. Здесь энергетический барьер $U_{q_1, q_2}(0) = 2917$ кДж/моль препятствует равномерному распространению солитонов. Они отражаются при $s < 0.5$ и проходят сквозь друг друга при больших значениях скорости, так как в этом случае кинетическая энергия солитона выше $E_k = 4332$ кДж/моль $> U_{q_1, q_2}(0)$ кДж/моль.

Вид потенциала взаимодействия для разнознаковых топологических солитонов $q_1 = -q_2$ представлен на рис. 7. Потенциал взаимодействия однокомпонентных солитонов ($q_1 = q_2 = (1, 0), (0, 1)$) монотонно уменьшается с увеличением расстояния между солитонами. При $R \rightarrow 0$ потенциал $U_{q_1, q_2}(R) \rightarrow -[E(q_1) + E(q_2)]$. При $R = 0$ солитоны полностью рекомбинируют.

Потенциал взаимодействия разнознаковых двухкомпонентных солитонов представлен на рис. 7 (кривые 1, 2). Солитоны отталкиваются при

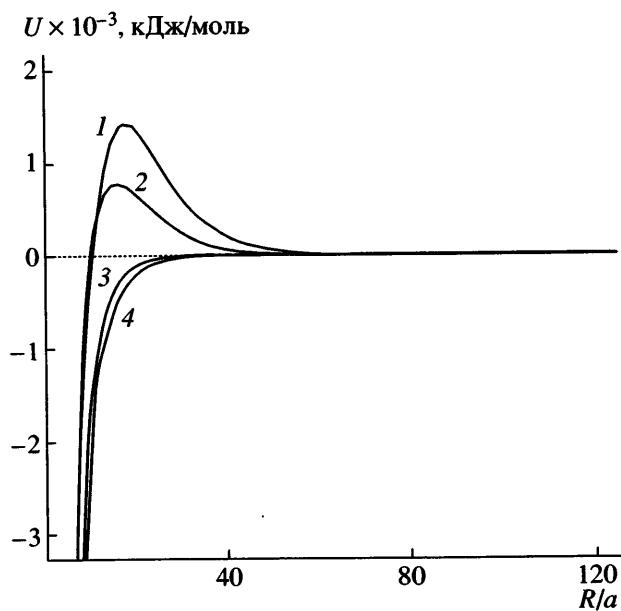


Рис. 7. Потенциал взаимодействия солитонов с зарядами $q_1 = (1, 1)_l$, $q_2 = (-1, -1)_l$ (1); $q_1 = (1, 1)_l$, $q_2 = (-1, -1)_r$ (2); $q_1 = (1, 0)$, $q_2 = (-1, 0)$ (3); $q_1 = (0, 1)$, $q_2 = (0, -1)$ (4).

$R > 20a$ и притягиваются при меньших расстояниях. Рекомбинация таких солитонов требует преодоления энергетического барьера в 1405 кДж/моль для однополярных солитонов и 757 кДж/моль для разнополярных. Однополярные солитоны преодолевают этот барьер только при $s > 0.28$, разнополярные – при $s > 0.38$, когда значение их кинетической энергии превышает барьер. При меньшем значении скорости солитоны отражаются, а при большем рекомбинируют (рис. 8). При рекомбинации энергия солитонов идет на интенсивное излучение фононов. В цепи также могут формироваться локализованные близероподобные возбуждения, если они имеют разную полярность, т.е. если первый солитон является левым изомером ($q = (1, 1)_l$), а второй – правым ($q = (-1, -1)_r$).

Столкновение однокомпонентного солитона с двухкомпонентным (в зависимости от соотношения знаков зарядов и полярности двухкомпонентного солитона) может приводить либо к их частичной рекомбинации, либо к неупругому отражению, сопровождающему распадом двухкомпонентного солитона. Так, при скорости $s = 0.5$ столкновение солитона с $q_1 = (1, 0)$ с двухкомпонентным солитоном $q_2 = (1, 1)_l$ приводит к неупругому отражению первого солитона, второй при

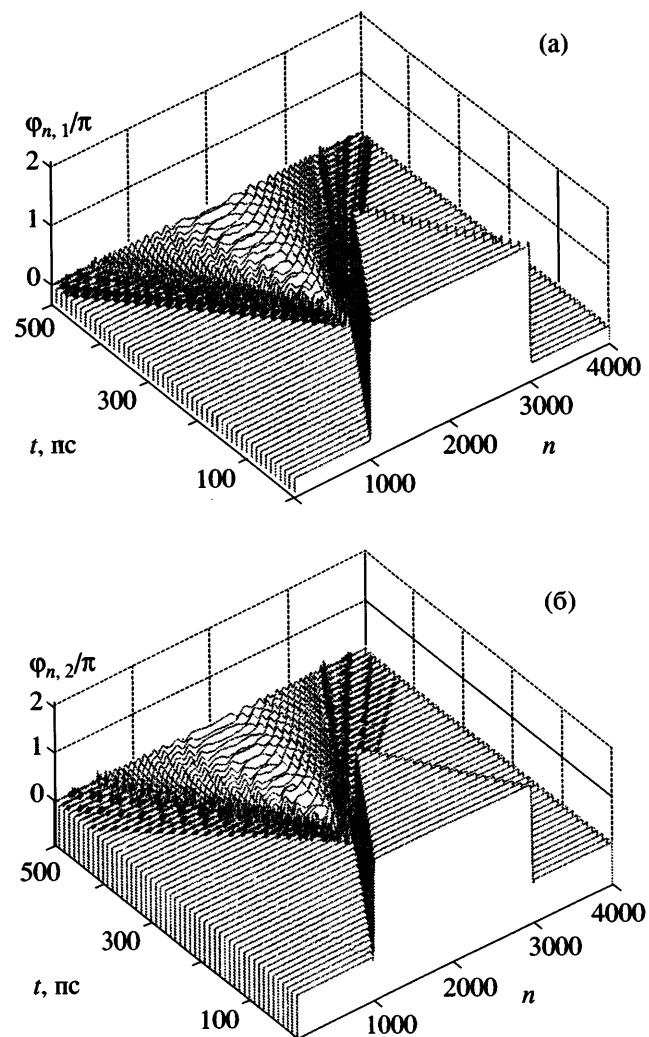


Рис. 8. Рекомбинация разнополярных солитонов с одинаковыми топологическими зарядами. $q_1 = (1, 1)_l$, $q_2 = (-1, -1)_r$, $s = 0.5$.

этом распадается на два однокомпонентных солитона с зарядом $(1, 0)$ и $(0, 1)$ (рис. 9).

ВЛИЯНИЕ НЕОДНОРОДНОСТЕЙ ЦЕПИ НА ДИНАМИКУ ТОПОЛОГИЧЕСКИХ СОЛИТОНОВ

До сих пор наше исследование ограничивалось рассмотрением однородной модели ДНК. Однако реальная ДНК является существенно неоднородной системой, поэтому представляет особый интерес задача о влиянии неоднородности цепи на динамику топологических солитонов. В неоднородной цепи энергия стационарного солитона \bar{E} зависит от позиции центра солитона \bar{n} . Для дви-

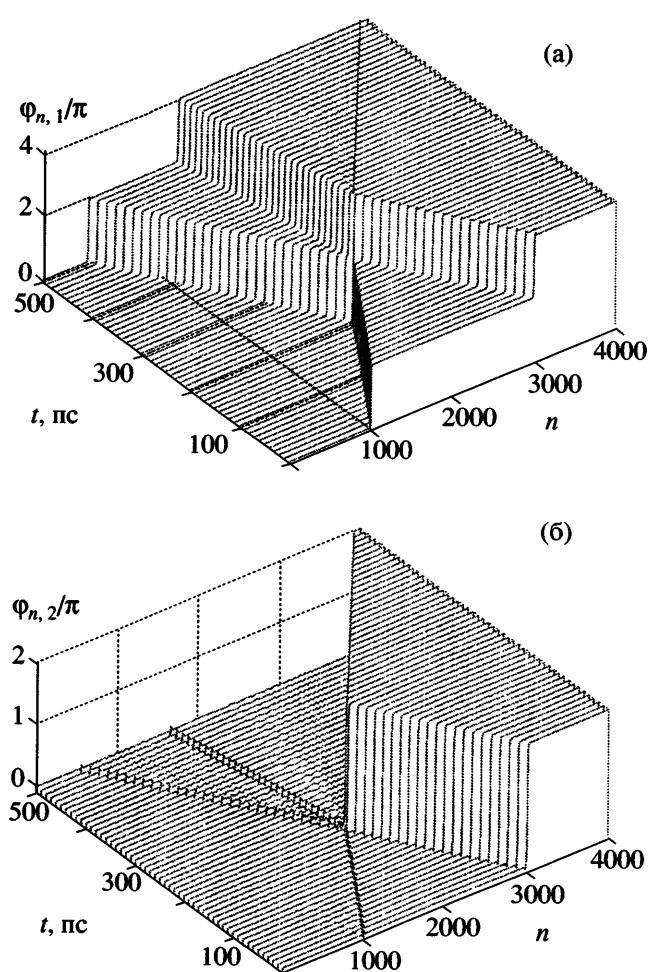


Рис. 9. Распад двухкомпонентного солитона $\mathbf{q}_2 = (1, 1)_l$ при столкновении с однокомпонентным солитоном $\mathbf{q}_1 = (1, 0)$. Скорость движения $s = 0.5$.

жения солитону требуется преодолеть энергетический потенциальный барьер. Чтобы найти энергию солитона с центром в точке \bar{n} , необходимо решить задачу минимизации

$$-E \longrightarrow \min_{\Phi_{2,p}, \dots, \Phi_{N-1,p}, i=1,2} : \quad (12)$$

$$\begin{aligned} \Phi_{1,1} &= \Phi_{-\infty,1}, & \Phi_{1,2} &= \Phi_{-\infty,2}, \\ \Phi_{N,1} &= \Phi_{\infty,1}, & \Phi_{N,2} &= \Phi_{\infty,2}, \end{aligned} \quad (13)$$

где энергия

$$\begin{aligned} E = \sum_n K &\left(\sin^2 \frac{\Phi_{n+1,1} - \Phi_{n,1}}{2} + \sin^2 \frac{\Phi_{n+1,2} - \Phi_{n,2}}{2} \right) + \\ &+ V_{\alpha\beta_n}(\Phi_{n,1}, \Phi_{n,2}) \end{aligned}$$

($\alpha\beta_n$ – последовательность пар оснований вдоль цепи).

Границные условия (13) те же, что и в задаче (10). Чтобы зафиксировать положение центра солитона, необходимо решить задачу минимизации (12) по переменным $\Phi_{n,i}$, где $2 \leq n \leq N-1$, $n \neq \bar{n}$, $i = 1, 2$. Для солитона с зарядом $\mathbf{q}_1 \neq 0$ необходимо зафиксировать значение $\Phi_{\pi,1} = \pi q_1$, а для солитона $\mathbf{q}_2 \neq 0$ – значение $\Phi_{\pi,2} = \pi q_2$.

Задача на условный минимум (12) решается численно методом связанных градиентов. Возможные энергетические профили для различных неоднородностей цепи представлены на рис. 10. Сначала оценим влияние точечных неоднородностей. Для этого рассмотрим однородную AT-цепь из $N = 2000$ оснований с одной парой оснований GC в середине цепи в узле $n = N/2$. Зададим в начальный момент времени солитон с центром в узле $n = N/4$ и рассмотрим его прохождение через неоднородность цепи. Такой точечный дефект приводит к появлению локализованного потенциального барьера высотой, равной $E_d = 170$ кДж/моль. Чтобы преодолеть барьер, кинетическая энергия солитона должна удовлетворять условию $E_k(s) = E(s) - E(0) > E_d$. Солитон может преодолеть барьер только тогда, когда его скорость $s > s_d$, где пороговое значение скорости вычисляется из уравнения $E(s_d) - E(0) = E_d$. Из рис. 5 легко найти, что для солитона с $\mathbf{q}_1 = (1, 0)$ скорость $s_d = 0.19$, а для солитона $\mathbf{q}_2 = (0, 1)$ величина $s_d = 0.28$.

Численное моделирование динамики солитона показало, что при скорости движения $s = 0.5$ солитон проходит точечный дефект с пренебрежимо малыми потерями энергии, независимо от значения топологического заряда \mathbf{q} . Это позволяет заключить, что топологический солитон в цепи ДНК устойчив к точечным дефектам цепи.

Изучим теперь влияние на динамику солитонов протяженных неоднородностей цепи. Рассмотрим для этого цепь, первая половина которой образована основаниями AT, а вторая GC. Энергетический барьер имеет форму гладкой ступеньки (рис. 10в). Высота ступеньки равна разнице между значениями энергии в однородной GC и AT цепей. Из данных табл. 4 следует, что высота ступеньки $\Delta E = 1227.84$ кДж/моль для солитона с топологическим зарядом $\mathbf{q} = (1, 0)$ и 1041.27 кДж/моль для солитона с $\mathbf{q} = (0, 1)$. Если же заряд $\mathbf{q} = (1, 1)$, то

энергия – $\Delta E = 2239.65$ кДж/моль, а для $\mathbf{q} = (1, -1)$ эта величина составляет 2269.11 кДж/моль. Солитон, распространяясь вдоль однородной AT-области цепи, может проникнуть в GC-область, только если его кинетическая энергия $E_k(s) > \Delta E$. Для солитона с $\mathbf{q} = (1, 0)$ величина $s_k = 0.49$, с $\mathbf{q} = (0, 1) - 0.62$, с $\mathbf{q} = (1, 1)$ и $(1, -1) - 0.54$.

Численное моделирование динамики показало, что солитон, движущийся из однородной AT-области цепи в однородную GC-область со скоростью $s = 0.05 < s_k$ с любым топологическим зарядом, упруго отталкивается от границы между областями. При данной скорости кинетической энергии не достаточно для преодоления энергетического барьера $E_k(s) \ll \Delta E$. Солитон с $s = 0.5$ и топологическим зарядом $\mathbf{q} = (1, 0)$ проходит через границу между однородными областями, и его движение сопровождается излучением фононов. Внутри области, состоящей из пар оснований GC, солитон продолжает движение, но с меньшей скоростью (рис. 11). Для данного вида солитона пороговое значение скорости $s_k = 0.49 < 0.5$. Таким образом, кинетическая энергия превосходит энергию потенциального барьера. Основная часть энергии солитона расходуется на преодоление барьера, поэтому скорость солитона существенно уменьшается после его прохождения. Солитон с топологическим зарядом $\mathbf{q} = (0, 1)$ при скорости $s = 0.5 < s_k$ отражается от границы однородных областей, и отражение сопровождается излучением фононов. Энергии солитона $\mathbf{q} = (1, 1)$, при скорости $s = 0.50$ ($s < s_k = 0.54$) недостаточно для преодоления энергетического барьера, и столкновение с границей приводит к его распаду на солитон с топологическим зарядом $\mathbf{q}_1 = (1, 0)$, отражающийся от границы, и солитон с зарядом $\mathbf{q}_2 = (0, 1)$, проходящий в однородную GC-область. Солитон $\mathbf{q} = (1, 1)$ с правой поляризацией также распадается, но при этом проходит в однородную GC-область солитон с зарядом $\mathbf{q}_1 = (1, 0)$, а солитон с зарядом $\mathbf{q}_2 = (0, 1)$ – отражается.

Рассмотрим прохождение солитона через неоднородный участок цепи. Для этого примем, что вторая часть цепи, которая образована случайной последовательностью всех оснований AT, TA, GC, CG, соответствует фрагменту синтетической молекулы ДНК [41]. Численное моделирование динамики показало, что при малом значении $s(0.05)$ солитон с любым топологическим зарядом упруго отражается от границы неоднородного участ-

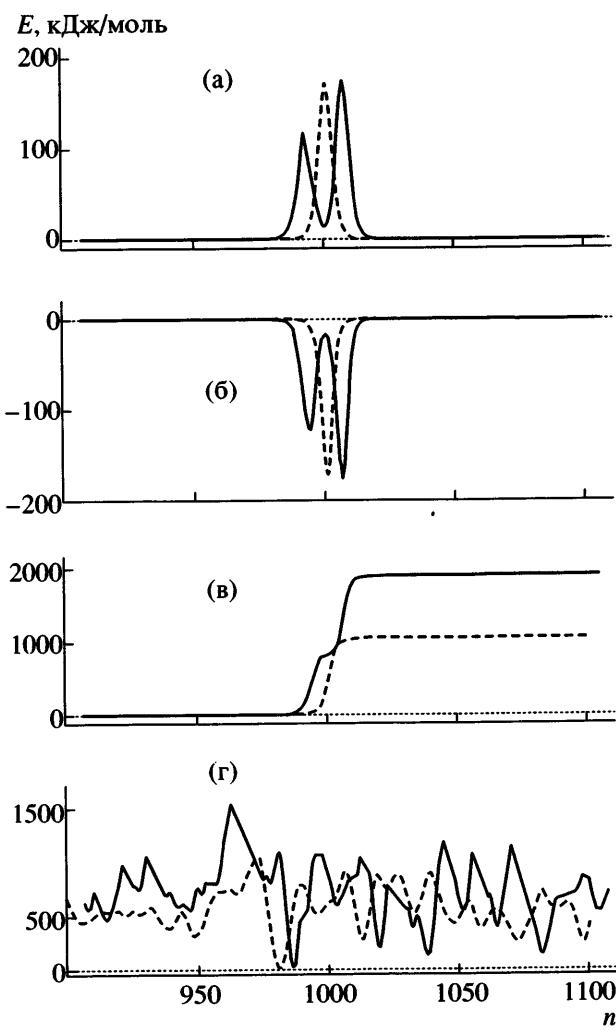


Рис. 10. Вид энергетических профилей для солитонов в неоднородной цепи. а – в однородной AT-цепи с одной GC-парой оснований; б – в однородной GC-цепи с одной AT-парой оснований; в – первая субцепь состоит из AT-оснований, вторая – из GC; г – в цепи со случайной последовательностью пар оснований, аналогичной реальной молекуле ДНК. Штриховые кривые показывают энергетический профиль для солитона с топологическим зарядом $\mathbf{q} = (1, 0)$, сплошные – для солитона с зарядом $\mathbf{q} = (1, 1)$.

ка. Это показывает, что входжение солитона в неоднородный участок требует преодоления некоторого энергетического барьера. При большем значении $s(0.5)$ солитон с $\mathbf{q} = (1, 0)$ преодолевает этот барьер, входит в неупорядоченный участок цепи и останавливается. Движение в неупорядоченном участке сопровождается интенсивным излучением фононов, которое и приводит к остановке солитона. Солитон с зарядом $\mathbf{q} = (0, 1)$ не может преодолеть барьер даже при таком значе-

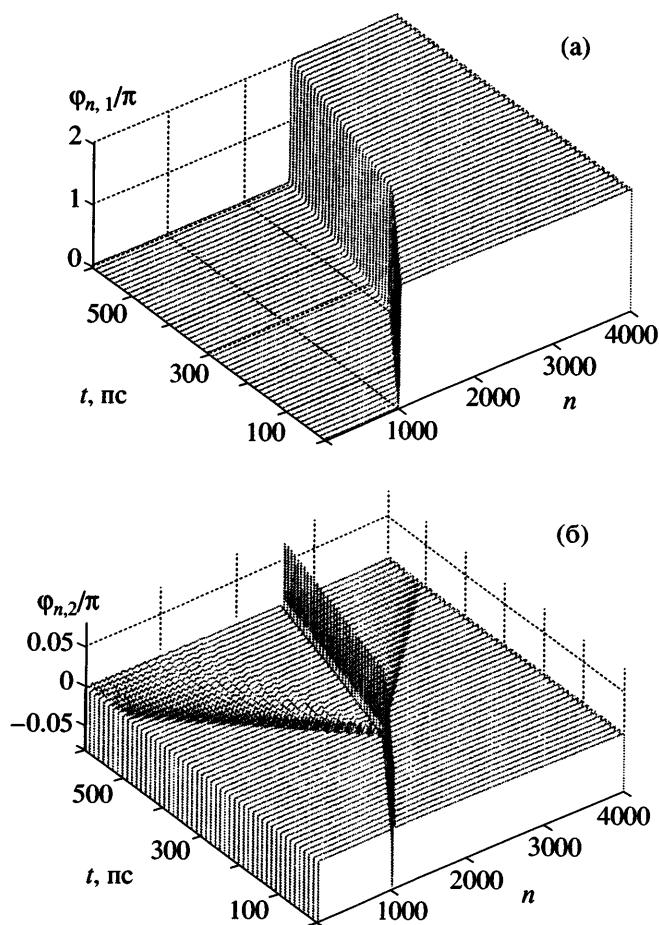


Рис. 11. Прохождение солитона с $\mathbf{q} = (1, 0)$, $s = 0.5$ через границу однородных AT- и GC-областей.

нии скорости. Солитон отражается от границы неоднородной области. Отражение сопровождается излучением фононов. Двухкомпонентный солитон с $\mathbf{q} = (1, 1)$, входит в неоднородную область, и в то же время он разбивается на два одно компонентных солитона с зарядами $\mathbf{q}_1 = (1, 0)$ и $\mathbf{q}_2 = (0, 1)$. Солитоны распространяются некоторое время в неоднородной цепи, а затем останавливаются (рис. 12). Таким образом, последовательность пар оснований в молекуле ДНК существенно влияет на движение топологического солитона. Впервые это было отмечено в работе [23].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ТОПОЛОГИЧЕСКИХ СОЛИТОНОВ С ТЕПЛОВЫМИ КОЛЕБАНИЯМИ ЦЕПИ

Для описания тепловых колебаний воспользуемся системой уравнений Ланжевена

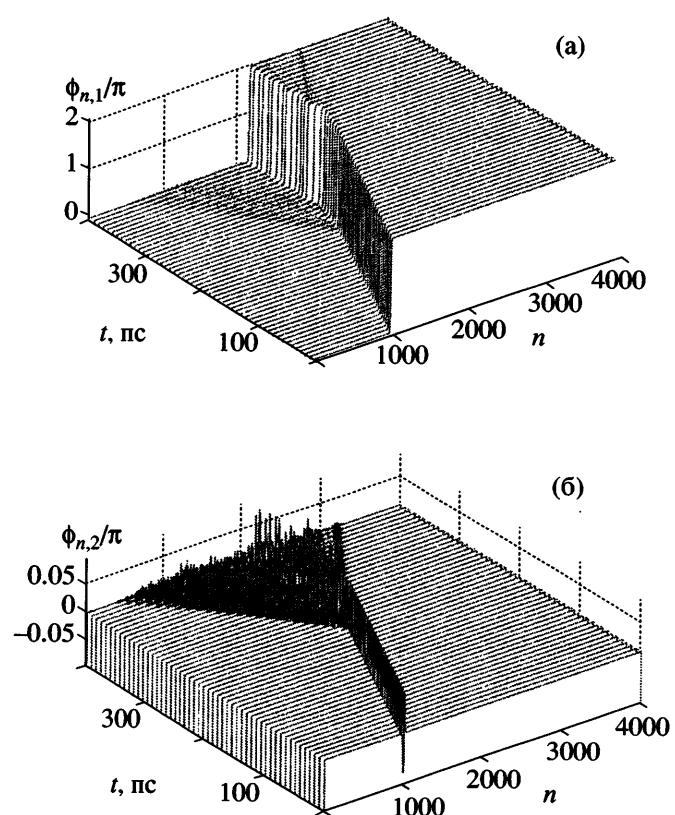


Рис. 12. Распространение солитона по последовательности пар оснований, соответствующей фрагменту реальной молекулы ДНК. $n < 2000$ – AT-область, $n > 2000$ – случайная последовательность.

$$\begin{aligned} I_{n,1} \ddot{\Phi}_{n,1} &= -\frac{\partial H}{\partial \Phi_{n,1}} + \xi_{n,1} - \Gamma I_{n,1} \dot{\Phi}_{n,1} \\ I_{n,2} \ddot{\Phi}_{n,2} &= -\frac{\partial H}{\partial \Phi_{n,2}} + \xi_{n,2} - \Gamma I_{n,2} \dot{\Phi}_{n,2} \\ n &= 0, \pm 1, \pm 2, \dots \end{aligned} \quad (14)$$

Здесь гамильтониан системы задан выражением (1); $\xi_{n,i}$ – случайные силы, описывающие взаимодействие n -го основания i -й цепи ($i = 1, 2$) с термостатом, коэффициент трения $\Gamma = 1/t_r$ (t_r – время релаксации скорости вращения одного основания). Случайные силы $\xi_{n,i}$ имеют нормальное распределение, их функции корреляции

$$\langle \xi_{n,i}(t_1) \xi_{m,j}(t_2) \rangle = 2\Gamma k_B T \delta_{nm} \delta_{ij} (t_2 - t_1) \sqrt{I_{n,i} I_{n,j}},$$

где $n, m = 1, 2, \dots, N$, $i, j = 1, 2$, k_B – постоянная Больцмана, T – температура термостата. Систему

(14) интегрировали численно стандартным методом Рунге–Кутта четвертого порядка точности с постоянным шагом интегрирования Δt . При численной реализации дельта-функция представляется как $\delta(t) = 0$ при $|t| > \Delta t/2$ и $1/\Delta t$ при $|t| \leq \Delta t/2$, т.е. шаг интегрирования соответствует времени корреляции случайных сил. Для корректного использования уравнений Ланжевена необходимо, чтобы $\Delta t \ll t_r$. Поэтому примем $\Delta t = 0.001$ пс, время релаксации $t_r > 1$ пс.

Проверим устойчивость стационарного топологического солитона к тепловым колебаниям цепи. Рассмотрим однородную периодическую AT -цепь из $N = 4000$ пар оснований при 300 К. Проинтегрируем систему (10) с начальным условием, соответствующим топологическому солитону ($s = 0.5$) с центром на узле $n = N/4$. Численное интегрирование показало устойчивость солитонов при всех значениях заряда и обоих значениях поперечной жесткости $K = 0.234$ и 4.707 Н/м.

Вязкость среды приводит к быстрой остановке солитона, после чего он остается неподвижным. Солитон остается устойчивым к тепловым колебаниям в течение всего времени интегрирования $t = 5 \times 10^3$ пс (рис. 13). Отметим еще раз, что в используемой модели ДНК устойчивость солитонов, в отличие от моделей ϕ -4 и sin-Гордон, не имеет топологической природы. Солитоны могут разрушаться. Для этого достаточно чтобы ширина солитона оказалась равной одному звену цепи (такой солитон совпадет с основным состоянием цепи). Здесь устойчивость связана с энергетическими факторами. На рис. 13 хорошо видно, что в области локализации солитона плотность энергии $E_n \gg k_B T$.

Рассмотрим взаимодействие подвижного солитона с тепловыми фононами. Для этого при помощи системы (10), (11) зададим периодической цепи температуру $T = 300$ К, а затем отключим ее связь с термостатом. Для этого в указанную систему достаточно положить $t_r = \infty$. Проанализируем движение топологического солитона ($s = 0.5$) в этой цепи. Численное моделирование показало, что тепловые фононы практически не влияют на движение солитона. Независимо от значения топологического заряда, он распространяется по цепи с постоянной скоростью. Торможение солитона в однородной цепи обусловливается лишь вязкостью. Тепловые фононы существенно влияют на характер взаимодействия солитонов. В ра-

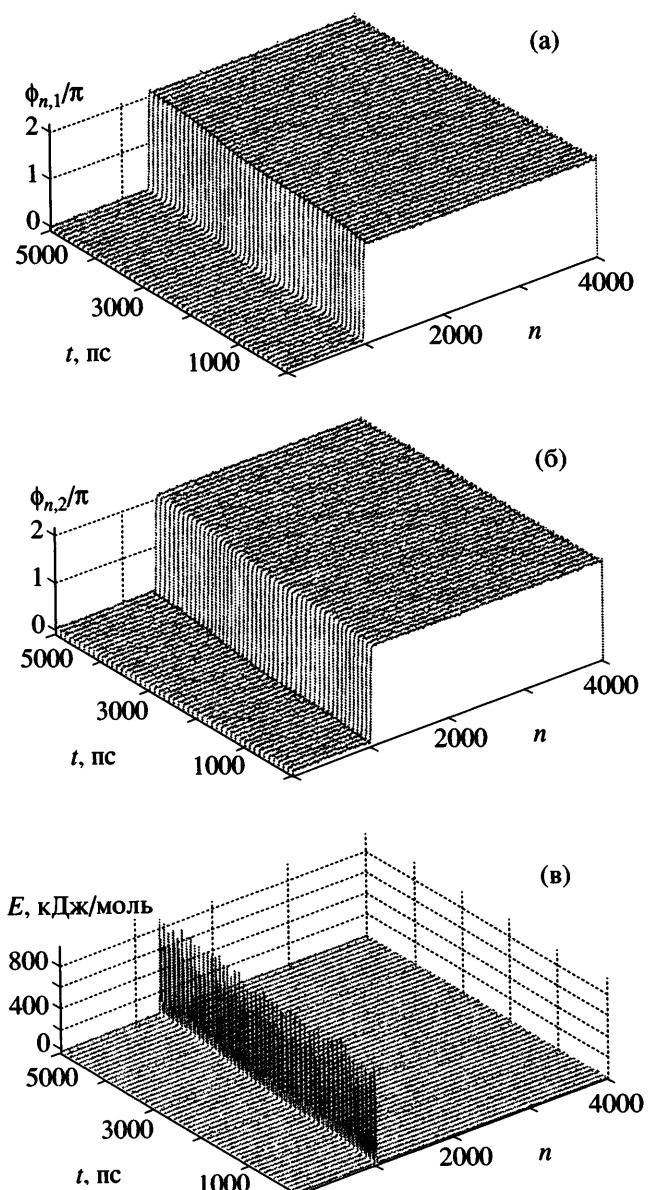


Рис. 13. Устойчивость топологического солитона с зарядом $q = (1, 1)$, $s = 0.5$ в термализованной однородной AT -цепи. $T = 300$ К, $t_r = 1$ пс.

боте [42] на примере модели ϕ -4, показано, что топологические солитоны могут взаимодействовать между собой опосредованно, через тепловые фононы. Такое взаимодействие сводится к эффективному отталкиванию солитонов. В результате в термализованной цепи значительно изменяется характер взаимодействия разнознаковых топологических солитонов. На больших расстояниях они всегда отталкиваются. Чтобы продемонстрировать это явление, рассмотрим столкновение разнознаковых разнополярных топологических солитонов в термализованной циклической

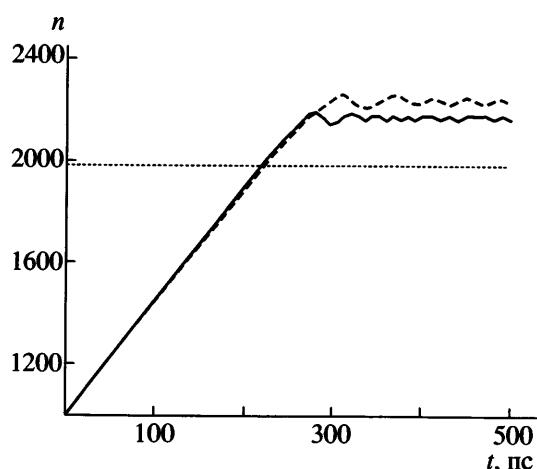


Рис. 14. Зависимость положения центра солитона от времени: сплошная линия – без взаимодействия фононами, штриховая линия – при взаимодействии с тепловыми фононами; пунктирующая линия разделяет однородную и неоднородную области. $T = 300$ К.

AT-цепи ($\mathbf{q}_1 = (1, 1)_l$, $\mathbf{q}_2 = (-1, -1)_r$, $s_1 = -s_2 = 0.5$). В нетермализованной цепи ($T = 0$ К) выше упомянутые типы солитонов всегда притягиваются, а столкновение приводит к рекомбинации. В термализованной циклической цепи ($T = 300$ К) их столкновение всегда сопровождается отражением, что можно объяснить сжатием фононного газа между солитонами при их сближении. Это сжатие является причиной отталкивания солитонов, которое возрастает по мере их сближения. В цепи со свободными концами сжатием фононного газа можно объяснить дальнодействующее отталкивание солитонов от концов цепи.

Таким образом, топологические солитоны в молекуле ДНК устойчивы к тепловым колебаниям. Взаимодействие с тепловыми фононами не приводит к разрушению или торможению солитона, изменяется лишь характер взаимодействия солитонов. В термализованной цепи у солитонов появляется дальнодействующее отталкивание.

Изучали также взаимодействие топологического солитона с тепловыми колебаниями на случайной последовательности из $N = 4041$ пар оснований, соответствующей реальной молекуле ДНК, при 300 К. Установлено, что тепловые фононы способствуют распространению солитонов в неоднородной области, увеличивая дальность пробега (рис. 14). В однородной области солитоны, взаимодействующие с фононами и не взаимодействующие с ними, распространяются пример-

но одинаково. Но когда солитоны проникают в неоднородную область ($n > 1980$), фононы сглаживают потенциальные барьеры на неоднородностях, что способствует прохождению солитона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показывает, что в рассматриваемой модели двойной спирали ДНК могут существовать четыре типа топологических солитонов, описывающих локализованные состояния с открытыми парами азотистых оснований. Таким образом, учет рассчитанных квантово-химическим методом жесткостных характеристик (и частот) линейных колебаний привел к возможности еще одного типа солитонов в дополнение к изученным в работе [26]. Солитоны могут двигаться по однородной макромолекуле с постоянной звуковой скоростью. В неоднородной цепи характер движения солитонов зависит от последовательности пар оснований молекулы. В цепи со случайной неоднородной последовательностью они могут пробегать не больше нескольких сотен пар оснований. В отличие от упомянутой работы случайную неоднородную последовательность пар оснований задавали не при помощи датчика случайных чисел, а в соответствии с реалистичным распределением этих пар. При распространении солитона вдоль неоднородной молекулы ДНК наличие фононами способствует проникновению солитона в неоднородную область. Топологические солитоны могут быть использованы для объяснения эффектов дальнодействия в макромолекулах ДНК.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fritzsche H. // Comments Mol. Cell. Biophys. 1982. V. 1. № 5. P. 325.
2. Keepers J.W., James Th.L. // J. Am. Chem. Soc. 1982. V. 104. № 4. P. 929.
3. McClure W.R. // Annu. Rev. Biochem. 1985. V. 54. P. 171.
4. McCommon J.A., Harvey S.C. // Dynamics of Proteins and Nucleic Acids Cambridge. Cambridge: Cambridge Univ. Press, 1987.
5. Yakushevich L.V. // Q. Rev. Biophys. 1993. V. 26. № 2. P. 201.
6. Франк-Каменецкий М.Д. // Молек. биология. 1983. Т. 17. № 3. С. 639.
7. Якушевич Л.В., Комаров В.М. // Математика. Компьютер. Образование / Под ред. Ризниченко Г.Ю. М.: Прогресс-Традиция, 1998. Т. 5. С. 310.

8. Lindsay S.M., Powell J.W., Prohofsky E.W., Devi-Prasad K.V. // Structure and Dynamics of Nucleic Acids, Proteins and Membranes / Ed. by Clementi E., Corongiu G., Sarma M.H., Sarma R.H. New York: Adenine Press, 1984. P. 531.
9. Eyster J.M., Prohofsky W. // Biopolymers. 1974. V. 13. № 12. P. 2505.
10. Mei W.N., Kohli M., Prohofskii E.W., Van Zandt L.L. // Biopolymers. 1981. V. 20. № 4. P. 833.
11. Eyster J.M., Prohofsky E.W. // Biopolymers. 1977. V. 16. № 5. P. 965.
12. Levitt M. // Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 1983. V. 47. № 1. P. 251.
13. Tidor B., Irikura K.I., Brooks B.R., Karplus M. // J. Biomol. Struct. Dyn. 1983. V. 1. № 1. P. 231.
14. Flatters D., Lavery R. // Biophys. J. 1998. V. 75. № 1. P. 372.
15. Englander S.W., Kallenbach N.R., Heeger A.J., Krumhansl J.A., Litwin A. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1980. V. 77. № 12. P. 7222.
16. Yomosa S. // Phys. Rev. A. 1983. V. 27. № 4. P. 2120.
17. Takeno S., Homma S. // Prog. Theor. Phys. 1983. V. 70. № 1. P. 308.
18. Krumhansl J.A., Alexander D.M. // Structure and Dynamics: Nucleic Acids and Proteins / Ed by Clementi E., Sarma R.H. New York: Adenine Press, 1983. P. 61.
19. Fedyanin V.K., Gochev I., Lisy V. // Stud. Biophys. 1986. V. 116. № 1. P. 59.
20. Yakushevich L.V. // Phys. Lett. A. 1989. V. 136. № 7–8. P. 413.
21. Zhang Ch.-T. // Phys. Rev. A. 1987. V. 35. № 2. P. 886.
22. Gaeta G. // Phys. Lett. A. 1990. V. 143. № 4–5. P. 227.
23. Salerno M. // Phys. Rev. A. 1991. V. 44. № 8. P. 5292.
24. Barbi M., Cocco S., Peyrard M., Ruffo S. // J. Biol. Phys. 1999. V. 24. № 2–4. P. 97.
25. Barbi M., Cocco S., Peyrard M. // Phys. Lett. A. 1999. V. 253. № 5–6. P. 358.
26. Yakushevich L. V., Savin A.V., Manevitch L.I. // Phys. Rev. E. 2002. V. 66. № 1. P. 016614.
27. Volkenstein M.V. // Biophysics. New York: AIP, 1975.
28. Волков С.Н., Косевич А.М. // Молек. биология. 1987. Т. 21. № 3. С. 797.
29. Kabanov A.V., Komarov V.M., Yakushevich L.V., Teplukhin A.V. // Int. J. Quant. Chem. 2004. V. 100. № 4. P. 595.
30. Программа www.chemcraftprog.com.
31. Lindsay S.M., Powell J. // Structure and Dynamics: Nucleic Acids and Proteins / Ed. by Clementi E., Sarma R.H. New York: Adenine Press, 1983. P. 241.
32. Christiansen P.L., Zolotaryuk A.V., Savin A.V. // Phys. Rev. E. 1997. V. 56. № 1. P. 877.
33. Savin A.V., Manevitch L.I. // Phys. Rev. E. 2000. V. 61. № 6. P. 7065.
34. Christiansen P.L., Savin A.V., Zolotaryuk A.V. // J. Comput. Phys. 1997. V. 134. № 1. P. 108.
35. Manevitch L.I., Savin A.V. // Phys. Rev. E. 1997. V. 55. № 4. P. 4713.
36. Savin A.V., Manevitch L.I. // Phys. Rev. B. 1998. V. 58. № 17. P. 11386.
37. Savin A.V., Manevitch L.I. // Phys. Rev. E. 2000. V. 61. № 6. P. 7065.
38. Savin A.V., Manevitch L.I. // Phys. Rev. B. 2001. V. 63. № 22. P. 224303.
39. Hakim M.B., Lindsay S.M., Powell J. // Biopolymers. 1984. V. 23. № 7. P. 1185.
40. Weidlich T., Lindsay S.M., Lee S.A., Tao N.-J., Lewen G.D., Petricolas W.L., Thomas G.A., Rupprecht A. // J. Phys. Chem. 1988. V. 92. № 12. P. 3315.
41. Bujard H., Lanzer M. // Eur. pat. 0303925-A 7. 1989
42. Колбышева О.П., Садреев А.Ф. // Журн. эксперим. и теорет. физики. 1991. V. 100. № 4 (10). P. 1262.

Topological Solitons in a Heterogeneous DNA Molecule

N. A. Kovaleva*, A. V. Savin*, L. I. Manevich*, A. V. Kabanov**,
V. M. Komarov**, and L. V. Yakushevich**

*Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences,
ul. Kosygina 4, Moscow, 119991 Russia

**Institute of Cell Biophysics, Russian Academy of Sciences,
ul. Institutskaya 3, Pushchino, Moscow oblast, 142290 Russia

Abstract—The dynamics of topological solitons describing the opening of the double helix of a DNA molecule is studied. The estimated actual values of the rigidity parameters of the polynucleotide chains made it possible to develop a more precise DNA model and to show that four types of topological solitons can appear in the DNA double helix. Interactions between solitons are studied, as well as their interaction with the chain heterogeneities and the stability of solitons with respect to thermal fluctuations. Thermal fluctuations promote propagation of solitons along a heterogeneous base sequence.